

**VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ÜBER
WIRKUNGEN UND NEBENWIRKUNGEN VON DREI
IN DER I. UFK VERWENDETEN TOKOLYTIKA
(Vasoplex^R, Dilatol^R, Partusisten^R)**

Dr. med. vet. Eberhard Zureck

1978

Für Sonja

AUS DER I. UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT M Ü N C H E N

Direktor: Professor Dr. med. H. Zander

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ÜBER
WIRKUNGEN UND NEBENWIRKUNGEN VON DREI
IN DER I. UFK VERWENDETEN TOKOLYTIKA
(Vasoplex^R , Dilatol^R , Partusisten^R)

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dr. med. vet. Eberhard Zureck

aus Wangen im Allgäu

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. E. Brusis
Mitberichterstatter: Professor Dr. H. Zander
Dekan: Professor Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 17. Oktober 1978



An dieser Stelle möchte ich Herrn akad. Oberrat
Dr. med. E. Brusis meinen aufrichtigen Dank für
die Überlassung des Themas sagen und mich für
die jederzeit und uneingeschränkt gewährte
Unterstützung bedanken.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. MÖGLICHKEITEN DER MEDIKAMENTÖSEN WEHENHEMMUNG	6
3. TOKOLYTIKA IM ENGEREN SINNE	8
4. ERFAHRUNGEN MIT DER TOKOLYSE AN DER I. UFK	14
Verwendete Substanzen	16
Erfaßte Daten	18
5. DISKUSSION	35
6. ZUSAMMENFASSUNG	38
7. LITERATURVERZEICHNIS	39
8. LEBENS LAUF	44

E I N L E I T U N G

Die perinatale Gesamtmortalität wird in einem hohen Maße von der Frühgeburtensterblichkeit beeinflusst. Der Anteil der Frühgeborenen an der Gesamtmortalität der Neugeborenen beträgt in der Literatur 60 - 80 % (BICKENBACH und MARTIUS-24) bzw. 50 - 75 % (H JUNG-17) nach BOLTE sogar 86 % . in der BRD bedeutet dies in Zahlen ausgedrückt, daß bei einer durchschnittlichen Neugeborenensterblichkeit von 30 000 Kindern pro Jahr bis zu 20 000 Kinder jährlich sterben, weil sie zu früh geboren sind, entsprechend einer perinatalen Gesamtmortalität von 2,7 bis 3,0 Prozent (WOLFF-40).

Diese genannten Zahlen beweisen eindeutig, daß eine wirkungsvolle Senkung der perinatalen Sterblichkeit nur über eine drastische Reduzierung der Frühgeburten zu erreichen ist. Auch der starke Rückgang der Geburtenzahlen (" Pillenknick ") verpflichtet im Rahmen der Intensivbetreuung von Schwangeren zu einem möglichst weitgehenden Heranführen der Schwangeren an den Geburtstermin.

Definitionsgemäß spricht man von einer Frühgeburt, wenn das Kind vor Beginn der 38. Woche p.m. bzw. nach WHO-Standard vor dem 260. Tage p.m. geboren wird. Eine Frühgeburt ist jedoch nicht allein durch eine verkürzte Tragzeit gekennzeichnet, es muß vielmehr die funktionelle Unreife des Feten in den Vordergrund gestellt werden, die zu Anpassungsschwierigkeiten post partum führt. In diesem Zusammenhang wäre es besser von einer "Geburt vor der optimalen Reife des Neugeborenen" zu sprechen, unabhängig von Parametern wie Gewicht und Länge (JUNG-17).

Es sind jedoch zwei Einschränkungen notwendig:

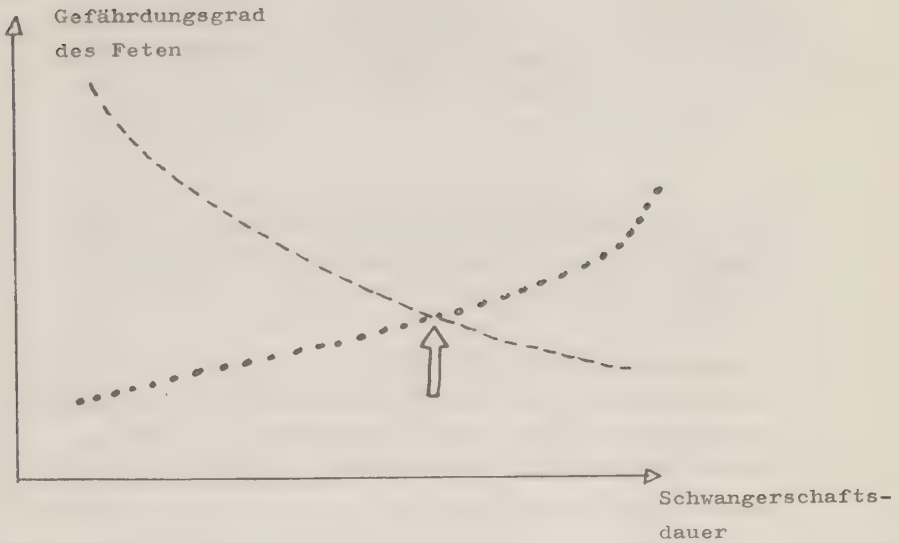
Erstens werden durch die heutigen therapeutischen Möglichkeiten Feten an den Zeitraum der " Frühgeburt " herangebracht, die in früherer Zeit als Spätfehlgeburt ausgestoßen worden wären; diese Tatsache stellt rein statistisch gesehen eine zusätzliche Belastung der " Frühgeburten " dar.

Zweitens ist nicht in jedem Falle eine unbedingte Verlängerung der Schwangerschaft zu empfehlen und zwar in solchen Fällen, in denen die Gefährdung der Feten durch intrauterine Mangelversorgung seine Gefährdung durch mangelhafte Reife bzw. Adaptionsstörung an sein extrauterines Dasein übersteigt. Ein Schaubild soll dies verdeutlichen (s. Abb. 1).

Es müssen also alle diagnostischen Möglichkeiten der modernen Perinatologie herangezogen werden, um die Wahl des Geburtszeitpunktes optimal zu gestalten.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle tritt die vorzeitige Wehentätigkeit jedoch vor dem zeitlich günstigsten Geburtszeitpunkt auf, so daß der Durchbrechung dieser Wehentätigkeit, also der T o k o l y s e größte Bedeutung für die Überlebenschance des Feten zukommt (UNBEHAUN et.al.-36).

Abb. 1



 = Gefährdung des Feten durch Unreife

 = Gefährdung des Feten durch i.u. Mangelversorgung

 = Günstigster Zeitpunkt der Schwangerschaftsbeendigung.

Vier Faktoren der Weheninduktion sind bekannt:

1. Das O x y t o c i n ist der wichtigste uterus-aktivierende Faktor, wenngleich es zwar Kontraktionen im Uterus bewirken kann, jedoch allein nicht in der Lage ist eine Geburt, respektive eine Frühgeburt, in Gang zu bringen.
2. Auch die W a c h s t u m s d e h n u n g des Feten ist als wehenauslösender Faktor bekannt, dies wird jedoch vor allem durch die Festigkeit der Cervix begrenzt bzw. aufgehoben.
3. Es besteht eine z e n t r a l n e r v ö s e S t e u e r u n g durch Änderung der neuromuskulären Erregbarkeit, meßbar durch eine Rheobasensenkung, welche am Ende der Schwangerschaft durchaus physiologisch ist.
4. Der F e t u s selbst soll durch eine Änderung der fetalen Hypophysen-NNR-Achse an der Wehenauslösung beteiligt sein.

Der schwangere Uterus ist normalerweise mit einem komplexen Sicherungssystem vor dem Auftreten vorzeitiger Wehen geschützt, so daß es nicht verwunderlich ist, daß nur in ca. 50 % aller Fälle die Ursachen einer Frühgeburt abzuklären sind. Erschwerend kommt hinzu, daß nicht alle Kontraktionen des Uterus mit der Auslösung einer Geburt oder Frühgeburt gleichbedeutend sind. In einer normal fortschreitenden Schwangerschaft kommen bis zu 20 Kontraktionen pro Tag vor, die nicht cervixwirksam und damit frühgeburtenauslösend sind (KLÖCK F.K., H. CHANTRAINE-20).

Diese Tatsache stellt den behandelnden Arzt vor außerordentliche differentialdiagnostische Probleme, die auch mit der Beurteilung des " Pelvic - Score " nur teilweise zu lösen sind. Auch der von BAUMGARTEN (-5) angegebene Tokolyseindex stellt nur eine bedingte Entscheidungshilfe dar.

Eine erhöhte Wehenbereitschaft im Sinne einer gesteigerten neurovegetativen Erregbarkeit läßt sich jedoch auch durch einen Abfall der Rheobase (Grundstromstärke) beweisen. Die Messung erfolgt üblicherweise am M. tibialis anterior (JUNG und MÜHLBERT-18) und wird in manchen Kliniken zum Nachweis einer erhöhten Wehenbereitschaft herangezogen.

Rein systematisch kann man die Ursachen einer Frühgeburt aufgliedern in:

1. maternale
2. fetale
3. soziologische Ursachen

Hinter diesem oft multifaktoriell bedingten Geschehen steht jedoch in jedem Fall eine schwere Störung der fetoplacentaren Einheit deren Hauptsymptom sich als eine vorzeitige Wehentätigkeit darstellt.

Möglichkeiten der medikamentösen Wehenhemmung

Zur medikamentösen Wehenhemmung kann man grundsätzlich pharmakologische Substanzen verwenden, die entweder über das ZNS die Aktivität des Myometriums herabsetzen oder die am Erfolgsorgan selbst, also der Muskelzelle des Uterus angreifen.

Dabei sind der Verwendbarkeit derartiger Substanzen sowohl wegen ihrer Toxizität auf den mütterlichen Organismus als auch wegen der diaplazentaren Gefährdung des Feten enge Grenzen gesetzt.

Zum anderen hielten viele Substanzen einer kritischen Überprüfung ihrer effektiven Wirksamkeit nicht stand, so daß sie wieder verlassen werden mußten.

So hat sich z.B. Progesteron als Tokolytikum nicht bewährt, obwohl es zunächst als Oxytocinantagonist galt. Es konnte nämlich bewiesen werden, daß sogar die 20-fache Progesteron-Blutplasma-Konzentration den Uterus nicht wehenhemmend beeinflußt, zumal die Halbwertszeit dieser Substanz nur zwei Minuten beträgt (SCHWALM H., K.H. MOSLER - 34).

Auch die Opiumkaloide und ihre Derivate wurden wieder verlassen, da zum einen ihre Wirksamkeit in vivo den In-Vitro-Prüfungen nicht standhielt, zum anderen ihre atemdepressorische Wirkung eine Gefährdung von Mutter und Fetus heraufbeschwören kann.

Ebenso sollten die Diazepine Valium und Librium einen tokolytischen Effekt über eine zentralnervöse Sedierung haben. Es konnte jedoch bewiesen werden, daß eine bereits bestehende Wehentätigkeit, besonders das Verstreichen der Cervix und die Öffnung des Muttermundes mit diesen Substanzen nicht zu unterdrücken ist (BAUMGARTEN K. -2). So eignen sie sich wohl nur als Ergänzungstherapie zur psychischen Abschirmung der oft alterierten Patientinnen vor Umweltreizen.

Auch Äthanol soll über eine Hemmung der Oxytocin-ausschüttung der Hypophyse einen tokolytischen Effekt haben (FUCHS F.-12). Wenn jedoch als therapeutische Zielsetzung der geburtsaufschiebende Effekt angesehen wird, kann dies jedoch nicht überzeugend bestätigt werden.

Außerdem liegen die therapeutischen Hemmkonzentrationen über 1 Promille Blutalkohol, so daß mit erheblichen Nebenwirkungen bei Langzeitbehandlung zu rechnen ist. BAUMGARTEN (3) empfiehlt Alkohol nur noch überbrückend für den Transport in die Klinik.

Auch hier scheint die allgemein sedierende Wirkung für den teilweisen Erfolg verantwortlich zu sein.

TOKOLYTIKA IM ENGEREN SINNE

Ein ideales Tokolytikum sollte folgende Eigenschaften haben:

1. Dosisabhängige Wehenhemmung
2. Keine negative Beeinflussung von Pulsfrequenz und Blutdruck der Mutter
3. Keine negativen Einflüsse auf die fetale Herzfrequenz
4. Keine negative Beeinflussung des mütterlichen und fetalen Säure-Basen-Haushaltes
5. I.v., i.m. und orale Applizierbarkeit

Ausgehend vom Adrenalin wurde eine Substanzreihe entdeckt, die durch die Hemmung glatter Muskelzellen diesen Forderungen schon weitgehend nachkam.

A. Historisches

Rezeptoren-Theorie von DALE und AHLQUIST (1, 22):

Bereits in früheren Untersuchungen stellte man fest, daß die Reizung eines sympathischen Nerven mit der Adrenalinwirkung identisch war, ebenso wie man Substanzen verschiedener Gruppen benötigte (Sympatholytika), um zum einen die erregende Wirkung an glatten Muskeln aufzuheben, zum anderen jedoch z.B. die erregende Wirkung am Herzen zu hemmen.

Daraus schloß man auf 2 Arten von Rezeptoren für Adrenalin

1. Alpha-Rezeptoren, die durch Substanzen vom Typ des Ergotamin blockiert werden.
2. Beta-Rezeptoren, die nicht davon blockiert werden.

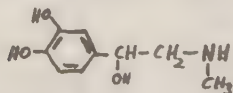
Noradrenalin greift als vegetativer Neurotransmitter der sympathischen Nervenendigung am Alpha-Rezeptor der glatten Muskelfaser an und bedingt dadurch eine Kontraktion.

Adrenalin besitzt dagegen eine überwiegende Affinität zu den Beta-Rezeptoren und erreicht über deren Stimulation eine Hemmung der glatten Muskelfasern.

Isoproterenol letztlich greift fast ausschließlich an den Beta-Rezeptoren an, was zu einer fast selektiven Hemmung der glatten Muskulatur führt.

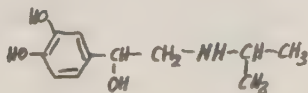
Vereinfacht dargestellt ergibt sich daraus folgendes Schema (s. Abb. 2).

Pharmakologisch gesehen hängt die Affinität einer adrenergen Substanz zu Alpha- oder Beta-Rezeptoren von der Länge des Substituenten am Stickstoff N ab.

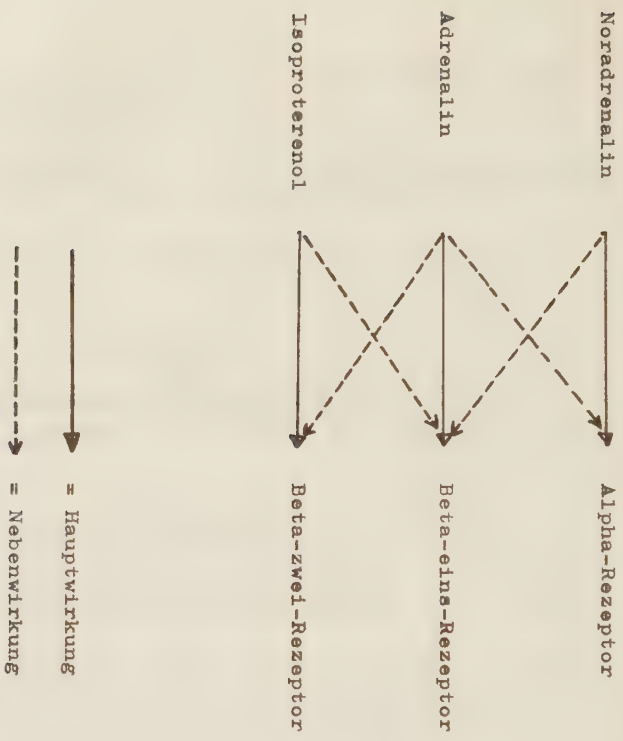


Adrenalin
(Suprarenin)

Wird die Seitenkette stark verlängert, so ergeben sich adrenerge Substanzen, die durch Beta-Rezeptoren-Erregung vasodilatorisch und tokolytisch wirken.



Isoproterenol



Erregung glatter Muskeln
(Haut und Splanchnikusgebiet Uterus
und Milz M. dilatator pupillae)

Herzmuskel- und Stoffwechselstimulierung
(Lipolyse) Erschlaffung der Darmmus-
kulatur.

Glykogenolyse Erweiterung von Herz-
muskelgefäßen und Bronchien, Koronar-
erweiterung, Uteruser Erschlaffung in
den Wehen.

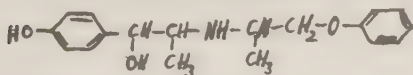
Heute ist man übereinstimmend der Meinung, daß es sich bei diesen Alpha- und Beta-Rezeptoren nicht um morphologisch faßbare Strukturen handelt, vielmehr scheinen es Isoenzyme zu sein, die in einer bestimmten Kombination an einem bestimmten Ort zusammentreffen (WEIDINGER H., W. WIEST - 37).

Dadurch erklärt sich auch, daß die sogenannten Beta-Rezeptoren keinen einheitlichen Charakter besitzen, sondern von Organsystem zu Organsystem eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegen ein und dasselbe Beta-Sympaticomimeticum besitzen können.

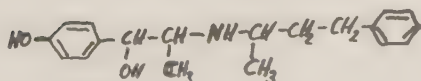
B Derzeit verwendete Tokolytika

Für die Problemstellung der Tokolyse heißt dies eine Substanz zu finden, die durch ihre Beta-Rezeptoren-Erregung vorrangig wehenhemmend ist (glatte Muskulatur des Uterus) und möglichst wenig Effekt auf andere glatte Muskelzellen hat.

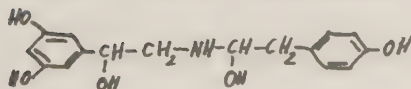
Aufgrund ihrer hervortretenden tokolytischen Wirksamkeit werden heute in der I. UFK folgende Substanzen verwendet:



Isoxsuprine^R
(Vasoplex^R)



Buphenin^R
(Dilatol^R)



Fenoterol^R
(Partusisten^R)

Unter der Wirksamkeit dieser Substanzen steigt die Rheobase wieder auf normale Werte an, allerdings erst nach erfolgreicher Ruhigstellung des Uterus; dies muß als Zeichen einer allgemeinen Beruhigung der vegetativen Situation der Patientin angesehen werden (JUNG et.al.-18).

Die erweiternde Wirkung auf die Gefäße betrifft vornehmlich die Gefäße der Skelettmuskulatur und weniger die der Haut. Schlagvolumen und Herzfrequenz werden erhöht, so daß der Blutdruck in der Regel nur wenig absinkt (HÜTER J. et.al.-15). Die Tachykardie wird jedoch meist als Herzklopfen und subjektiv als unangenehm und beklemmend (Platzangst) empfunden. Weiterhin ist unter dem Einfluß der Betamimetika eine gesteigerte Glykogenolyse und Lipolyse in Betracht zu ziehen, so daß neben einer gesteigerten Wärmeproduktion eine diabetogene Stoffwechsellage gefördert bzw. provoziert werden kann. Es empfiehlt sich deshalb, bei Diabetikerinnen diese Substanzen nur mit Vorsicht, d.h. unter Verlaufskontrollen des Blutzuckerspiegels, anzuwenden (JUNG H. et.al.-17, 18).

Aufder Suche nach einer Substanz, welche die unerwünschten Kreislaufwirkungen der Betamimetika weiterhin abschwächt, ohne deren tokolytische Wirksamkeit zu beeinflussen, kam man auf den Kalziumantagonisten Verapamil (Isoptin^R).

Kalziumantagonisten hemmen die elektromechanischen Kopplungsprozesse im Warmblütermyokard. Obwohl sie den bioelektrischen Erregungsprozess in der Muskelfaser weitgehend unbeeinflusst lassen, blockieren sie die spezifische Funktion der Kalziumionen, die bei allen Typen von Muskelfasern eine fundamentale Rolle als Mittler zwischen Erregung und Kontraktion spielen.

Daraus ergibt sich neben einer Verminderung der kalziuminduzierten ATP-Spaltung am kontraktile System und einer Senkung des Sauerstoffverbrauches eine Abnahme der Kontraktionskraft und der Kontraktionsgeschwindigkeit (FLECKENSTEIN et.al.-9, 11).

Ausgehend von dieser Tatsache empfahl GRÜN G. und A. FLECKENSTEIN die " muskulotropen " Kalziumantagonisten und die " neutropen " betaadrenergischen Uterusrelaxantien kombiniert zur Tokolyse zu verwenden, da sich hierbei die Uteruseffekte verstärken, während die unerwünschten Nebenwirkungen an Herz und Kreislauf sich gegenseitig abschwächen (GRÜN G. et.al.-10). Außerdem schwächt der Kalziumantagonist die metabolischen Effekte der Betaadrenergica um etwa die Hälfte ab (WEIDINGER H. und D.MOHR-38). Auch MOSLER und HÜTER (15, 25, 28) kommen zu den gleichen Untersuchungsergebnissen. JUNG (17) hingegen bestreitet die Effektivität dieser Kombination.

Erfahrungen mit der Tokolyse an der I. UFK

Im Zeitraum vom 1. Oktober 1973 bis zum 30. Oktober 1974 wurden auf der Konservativen Station der I. UFK drei verschiedene Betamimetika alternierend als Tokolytika eingesetzt.

Zweck der Untersuchung war primär, die Wirksamkeit der drei bei uns verwandten Substanzen Vasoplex^R, Dilatol^R und Partusisten^R zu vergleichen und dazu die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen in Korrelation zu setzen.

Es wurden insgesamt 116 Patientinnen behandelt, die jüngste Patientin war 20 Jahre alt, die älteste Patientin war 40 Jahre alt.

Das Vorgehen war folgendermaßen:

Als e r s t e Gruppe kamen alle Patientinnen bei bestehendem Kinderwunsch ab der 13. Schwangerschaftswoche zur Aufnahme auf die Konservative Station mit Kontraktionen oder subjektiv festgestellten Wehen (Kreuzschmerzen etc.), aber ohne Fieber.

Dort wurden zunächst folgende Daten festgehalten:

1. Länge und Richtung der Cervix
2. Weite des Muttermundes und des Cervicalkanals
3. Tonus des Uterus
4. Bestehen von Kontraktionen

Diese Untersuchungen wurden in fast allen Fällen vom gleichen Untersucher durchgeführt.

Beim Feststellen von fetalen Herztönen wurde mit der tokolytischen Behandlung in Form von Dauertropfinfusion in alternierender Reihenfolge begonnen.

Als z w e i t e Gruppe wurden alle Patientinnen ab der 13. Schwangerschaftswoche behandelt, die anamnestisch belastet waren und bei denen prophylaktisch eine Cerclage durchgeführt werden sollte. Es sind dies Patientinnen, die anamnestisch

- a) Aborte hatten nach der 12.bis 14. Schwangerschaftswoche, wo ursächlich eine Cervix-Insuffizienz anzunehmen war.
- b) Frühgeburten hatten
- c) Eine Mehrlingsschwangerschaft nachgewiesen war.

Mit der Infusion wurde ca. 24 Stunden vor der Durchführung der prophylaktischen Cerclage begonnen.

Bei beiden Gruppen (prophylaktisch wie therapeutisch) wurde also mit einer intravenösen Dauertropfinfusion begonnen.

Als a b s o l u t e Kontraindikationen galten:

- 1. manifester Diabetes
- 2. Thyreotoxikose
- 3. Glaukom
- 4. anamnestisch bekannte Herzerkrankungen, insbesondere Arrhythmien sowie Myocarditiden.
- 5. febrile Zustände

Als r e l a t i v e Kontraindikation galt:

Blasensprung

Verwendete Substanzen

A) Isoxsuprine (Vasoplex^R)

10 Ampullen à 10 mg Vasoplex = 100 mg wurden in 500 ml 5,5 % Glukose gelöst. Zur Minderung der unerwünschten Kreislaufwirkungen und zur Unterstützung der tokolytischen Effektivität wurden 3 Ampullen à 40 mg Verapamil (Isoptin^R) beigemischt, welches in Glukose kompatibel ist.

B) Buphenin (Dilatol^R)

10 Ampullen à 5 mg Dilatol = 50 mg wurden in 500 ml 5,5 % Glukose gelöst. Aus obengenannten Gründen wurden je 500 ml Glukose 3 Ampullen Isoptin beigemischt.

C) Fenoterol (Partusisten^R)

2 Ampullen Partusisten à 0,5 mg = 1 mg wurden in 500 ml 5,5 % Glukose gelöst. Je 500 ml Glukose wurden ebenfalls 3 Ampullen Isoptin beigemischt.

Applikationsmodus:

Die Infusion begann mit 4 Tropfen/min. Die Tropfenzahl wurde so lange gesteigert (bis maximal 40 Tropfen/min.), bis ein Sistieren der Wehentätigkeit zu verzeichnen war oder bis objektiv nachweisbare massive Unverträglichkeitserscheinungen auftraten, wie z.B. Ansteigen des Pulses über 120 Schläge/min. oder ein Abfall des systolischen Blutdruckes unter 80 mm Hg und / oder des diastolischen Blutdruckes unter 50 mm Hg. Weiterhin wurden die Infusionen unterbrochen, wenn die subjektive Toleranzgrenze erreicht war, das heißt, wenn die Patientin über massive Übelkeit und / oder Herzklopfen und Schwindel klagte, oder wenn Erbrechen auftrat.

Kam es zu einer Durchbrechung der Wehentätigkeit d.h. sistierten die Kontraktionen, so wurde, gemäß dem sogenannten " Gießener Dosierungsschema " (WOLFF C.H.-40) die Infusion nach 24 Stunden fortgesetzt. Es wurde jedoch während dieser Zeit bereits versucht, die Tropfenzahl auf den Ausgangswert von 4 Tropfen/min. zu senken.

Gelang dies, so wurde bei den Substanzen Isoxsuprine und Buphenin auf die 5-malige i.m. Applikation pro die übergegangen. Bei weiterem Fortbestehen der Wehenlosigkeit wurden diese Gaben über vier auf dreimalige Applikation reduziert. Das Endziel war, bei weiterem Therapieerfolg, d.h. Wehenlosigkeit, auf Tablettengaben von zunächst 5 Tabletten/die überzugehen und schließlich die Erhaltungsdosis von 3 x 1 Tablette pro Tag zu erreichen (Wirkstoffgehalt: 10 mg Isoxsuprine je Tablette, 6 mg Buphenin je Tablette, 5 mg Fenoterol je Tablette).

Lediglich bei Fenoterol wurde gemäß den Empfehlungen des Herstellers von der i.v. Applikation direkt auf die Tabletteneinnahme umgestellt. Auch hier wurde angestrebt, von der zunächst 6-maligen Gabe pro Tag auf die Erhaltungsdosis von 3 x 1 Tablette zu reduzieren.

Bei den prophylaktisch zu behandelnden Patientinnen (Gruppe 2) begann man am Vortage der Cerclage mit der i.v. Infusion, und zwar in der Mindestdosierung von 4 Tropfen/min. Diese Dosierung wurde über 24 Stunden nach erfolgreichem Eingriff fortgesetzt, worauf über die i.m. Applikation auf die Tabletten-Einnahme umgestellt wurde. Bei Fenoterol erfolgte die Umstellung wiederum direkt auf die Tabletteneinnahme.

Die Tabletten-Einnahme wurde bei erfolgreichem Fortbestehen der Therapie zumindest bis zur Entlassung fortgesetzt. Diese erfolgte bei komplikationslosem Verlauf in der Regel am 10. postoperativen Tag.

Bei einem Großteil der Patientinnen erfolgte jedoch die Tabletten-Einnahme mit dem Ziel der Dauerprophylaxe darüber hinaus bis zum Ende der 37. Schwangerschaftswoche zusammen mit einer Isoptin-Einnahme oral, sowie Valium oral bei Bedarf. Die Patientinnen wurden arbeitsunfähig geschrieben, zur besonderen Schonung ermahnt und in Abständen von 2 bis 3 Wochen zu Kontrolluntersuchungen in die Intensiv-Schwangeren-Sprechstunde erneut bestellt.

Dieses Vorgehen wurde mit den Erfahrungen einer vorausgegangenen Versuchsreihe an der I. UFK begründet, bei der sich erwiesen hatte, daß sich die Ergebnisse bei Tabletteneinnahme bis zum Ende der 37. Schwangerschaftswoche verbessern (BRUSIS - 6).

Bei Wiederauftreten der Wehentätigkeit trotz dieser Medikation erfolgte die sofortige Wiederaufnahme auf die Konservative Station und erneut intravenöse Dauertropf-Behandlung.

Erfasste Daten:

Vor Beginn der Infusion wurden Blutdruck und Pulsfrequenz gemessen. Ebenso wurde bei Einstellung und Steigerung der Tropfenzahl in 10-minütigen Abständen Puls und Blutdruck gemessen. Waren die Patientinnen eingestellt, d.h. war keine weitere Tropfensteigerung notwendig, wurden diese Parameter zunächst halbstündig, später zwei- bis vierstündig, gemessen.

Während der i.m. Applikation wurden 4- bis 6-mal täglich Blutdruck und Puls gemessen, bei der oralen Applikation erfolgte die Kontrolle noch einmal täglich. Außerdem wurden alle subjektiv geäußerten Beschwerden der Patientinnen, wie Unruhe, Schweißausbruch, Herzklopfen, Übelkeit etc. sowie alle sonstigen, vom Pflegepersonal bemerkten Veränderungen, registriert.

Die Kontraktionen mußten aus technischen Gründen nicht mittels eines Tokographen, sondern mit der Hand registriert werden. Es sei jedoch hinzugefügt, daß isometrische Kontraktionen (also das einfache " Hartwerden des Bauches ") mit der Hand besser beurteilt werden können, als mittels Tokographie. Ebenso wurden die Auswirkungen auf den Feten aus technischen Gründen nicht registriert.

Zu Tabelle 1

In der Rubrik 1 a sind alle Patientinnen mit effektiver therapeutischer Indikation erfaßt. Darunter sind auch diejenigen, die eine leere Anamnese bei vorausgegangenen Schwangerschaften zeigten und gleichzeitig in der jetzigen Schwangerschaft eine Cervixlänge von weniger als 2 cm hatten oder bei den Verlaufskontrollen eine sich allmählich verkürzende Cervix aufwiesen. Bei genauen Anamneseerhebungen fanden sich Hinweise auf Kontraktionen (Hartwerden des Bauches, Kreuzschmerzen), wonach auch hier cervixwirksame Wehen bestanden hatten.

Bei Patientinnen ohne Wehentätigkeit handelt es sich um Schwangere, bei denen die Tokolyse prophylaktisch durchgeführt wurde wegen:

- a) früheren Aborten nach der
12. bis 14. Schwangerschaftswoche
- b) früheren Frühgeburten
- c) bestehender Mehrlings-Schwangerschaft

Tabelle 1

Aufgliederung des Patientinnen-Kollektivs in prophylaktische und therapeutische Gruppe

	Insgesamt	Vasoplex ^R	Dilatol ^R	Partusisten ^R
a) Wehentätigkeit (therapeutisch)	85 (73,3%)	29 (78,4%)	24 (68,6%)	32 (72,7%)
b) keine Wehentätigkeit (prophylaktisch)	31 (26,7%)	8 (21,6%)	11 (31,4%)	12 (27,3%)
c) Summe	116 (100%)	37 (100%)	35 (100 %)	44 (100 %)

Zu Tabelle 2'

Aus Tabelle 2 ist der Erfolg sowohl der lediglich tokolytisch behandelten Patientinnen zu ersehen, als auch der Frauen, bei denen zusätzlich zur Tokolyse eine Cerclage durchgeführt wurde.

Zu Tabelle 2 A

Tabelle 2 A zeigt die Ergebnisse der lediglich mit Beta-Mimetica behandelten Patientinnen.

Zu Tabelle 2 B

Tabelle 2 L zeigt die Ergebnisse der kombinierten Methode, das heißt, daß bei den anamnestisch vorbelasteten Patientinnen und bei den Patientinnen mit deutlicher Cervixinsuffizienz die Cerclage nach oben genannten Kriterien unter tokolytischem Schutz durchgeführt wurde.

Obwohl aufgrund der geringen Anzahl der Patientinnen keine statistische Aussage möglich ist, ist doch aus dem Vergleich zwischen der Tabelle 2 A und 2 B zu ersehen, daß durch die zusätzliche Cerclage eine weitere Erfolgsverbesserung zu erreichen ist.

Tabelle 2

Gesamtzahl der im Hause Entbundenen

	Insgesamt	Vasoplex ^R	Dilatol ^R	Partusisten ^R
ab 38.SSW entbunden	68 (80%)	20	23 *	25
Gesamtzahl	85 (100%)	25	27 *	33

Tabelle 2 A

Nur tokolytisch behandelte Patientinnen

	Insgesamt	Vasoplex ^R	Dilatol ^R	Partusisten ^R
ab 38.SSW entbunden	4 (<u>57%</u>)	0	2	2
nur Tokolyse	7 (100%)	0	3	4

Tabelle 2 B

Cerclage unter tokolytischem Schutz

	Insgesamt	Vasoplex ^R	Dilatol ^R	Partusisten ^R
ab 38.SSW entbunden	64 (<u>83%</u>)	20	21 *	23
Tokolyse u. Cerclage	78 (100%)	25	24 *	29

* davon hat, entsprechend unseren Unterlagen, eine Patientin in der 39. SSW in der Wurkel entbunden.

Zu Tabelle 3 und Tabelle 4

Obwohl auch für Tabelle 3 und 4 aufgrund der geringen Anzahl der Fälle keine statistische Aussage möglich ist, scheint doch die konsequente ambulant weitergeführte tokolytische Medikation die Erfolge weiterhin zu verbessern.

Tabelle 3

Ambulant weitergeführte tokolytische Medikation

	Insgesamt	Vasoplex ^R	Dilatol ^R	Partusisten ^R
Entbindungen ab 38. SSW	63 (<u>85 %</u>)	18	22	23
Frühgeburt	11 (15 %)	5	2	4
Summe	74 (100%)	23	24	27

Tabelle 4

Nach stationärem Aufenthalt abgesetzte tokolytische Medikation

	Insgesamt	Vasoplex ^R	Dilatol ^R	Partusisten ^R
Entbindungen ab 38. SSW	5 (<u>45 %</u>)	2	1	2
Frühgeburt	6 (55 %)		2	4
Summe	11 (100%)	2	3	6

Die Tabellen 5, 6, 7, 8 und 9 sollen den Erfolg der tokolytischen Behandlung bei Wehentätigkeit verdeutlichen.

Kein Erfolg heißt, daß die Wehentätigkeit nicht wirksam unterbrochen werden konnte und es zur Ausstoßung der Frucht kam.

Dies war zum Großteil bei Patientinnen der Fall, deren Muttermund weiter als 2 cm war, oder bei denen der Blasensprung vorzeitig erfolgte. In keinem der beiden aufgetretenen Fälle von vorzeitigem Blasensprung konnte der Abort wesentlich verzögert werden.

Zeitweiliger Erfolg heißt, daß die Kontraktionen mindestens 24 Stunden, meistens jedoch sogar einige Tage unterbrochen werden konnten.

Vollständiger Erfolg bedeutet Wehenlosigkeit der Patientinnen bis zu ihrer stationären Entlassung, meistens wurden hier auch die Kinder nach der 37. Schwangerschaftswoche geboren (in 92 % dieser Fälle).

Tabelle 5

Erfolg bei Wehen und stehender Blase

	Summe	Vasoplex ^R	Dilatol ^R	Partusisten ^R
a) Gesamtzahl	83 (100 %)	28	23	32
b) Kein Erfolg	2 (2,4 %)	0	0	2
c) Zeitweilig	20 (24,1 %)	6	5	9
d) Vollständig	61 (73,5 %)	22	18	21

Tabelle 6

Cervix bis auf 1 cm verkürzt und / oder NM bis 2 cm offen und stehende Blase

	Summe	Vasoplex ^R	Dilatol ^R	Partusisten ^R
a) Gesamtzahl	63 (100 %)	21	19	23
b) Kein Erfolg	0 (0 %)	0	0	0
c) Zeitweilig	12 (19 %)	4	4	4
d) Vollständig	51 (81 %)	17	15	19

Tabelle 7

Cervix kürzer als 1 cm und / oder NM größer als 2 cm und stehende Blase

	Summe	Vasoplex ^R	Dilatol ^R	Partusisten ^R
a) Gesamtzahl	20 (100 %)	7	4	9
b) Kein Erfolg	2 (10 %)	0	0	2
c) Zeitweilig	8 (40 %)	2	1	5
d) Vollständig	10 (50 %)	5	3	2

Tabelle 8

Stationäre Behandlungstage insgesamt

	l.v.v.	l.m.	oral	Summe
Vasoplex ^R	165	119	344	628
Dilatol ^R	171	134	285	590
Partustaten ^R	238	-	352	590

Tabelle 2

Durchschnittliche stationäre Behandlungsdauer in Tagen

	l.v.v.	l.m.	oral	Summe
Vasoplex ^R	4,5	3,2	9,3	17,0
Dilatol ^R	4,9	3,5	8,1	16,5
Partustaten ^R	5,4	-	8,0	13,4

Es wurde nur die stationäre Behandlungsdauer berücksichtigt, weil diese auch in der Literatur am häufigsten angegeben ist.

Die stationäre Behandlungsdauer einer Patientin beträgt 17 Tage.

Bei Wehen und gesprungener Blase - Dieser Fall trat nur
zweimal auf - konnte der Abort resp. die Frühgeburt
nur kurze Zeit aufgehalten werden, bei Dilatationsbehandlung am 2
Tage - Frühgeburt in der 29. SSW - Tod des Kindes nach 2
Tagen an Unreife, bei Vasoplexienbehandlung am 7 Tage - Abort
in der 27. SSW.

Aus Tabelle 10 gehen die Nebenwirkungen hervor.

Es ist dabei zu beachten, daß bei einer Patientin mehrere Nebenwirkungen auftreten konnten.

Tachykardien über 120 Pulsschläge je Minute traten besonders häufig auf, v.a. bei dem Präparat Partusisten^R. Diese Tachykardien werden jedoch keinesfalls immer von den Patientinnen als unangenehm empfunden. Im umgekehrten Falle klagten manche Frauen schon bei 90 Schlägen pro Minute über Herzklopfen.

Der diastolische Blutdruck sank deutlich häufiger ab als der systolische Wert.

Von besonderem Interesse sind die aufgetretenen Fälle von Allergien. Sie reichten vom Juckreiz (einmal) bis zu schwerer Pustel- und Quadelbildung und zwangen in zwei Fällen sogar zum Absetzen des Präparates. In einem Fall konnte die Allergie durch Umsetzen von Berotec^R auf Dilatol^R beherrscht werden.

Bei einer Patientin trat die Allergie bei allen drei Präparaten auf.

Übelkeit und Erbrechen waren in den meisten Fällen mit einer Verringerung des Blutdruckes verbunden, so daß es sich hier wohl meistens um ein " hypotones " Erbrechen handelte.

Tabelle 10

Nebenwirkungen

Patientinnen insgesamt - prophylaktische und therapeutische Fälle

	Summe	Vasoplex ^R	Dilatol ^R	Partusisten ^R
Gesamtzahl n	116	n = 37	n = 35	n = 44
Tachykardie über 120	32 (28 %)	10 (27 %)	7 (20 %)	15 (34 %)
RR systol 80	2 (2 %)	0 (0 %)	1 (3 %)	1 (2 %)
RR diastol 50	21 (18 %)	4 (11 %)	8 (23 %)	9 (20 %)
Allergie	7 (6 %)	3 (8 %)	2 (6 %)	2 (4 %)
Übelkeit u. Erbrechen	8 (7 %)	2 (5 %)	2 (6 %)	4 (9 %)

Tabelle 11 zeigt die Gewichtsverteilung der Kinder, die nach Ablauf der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden. Bis auf einen Fall - 2440 g - (small for date), lagen die Geburtsgewichte alle über 2500 g mit einer gewissen Tendenz zu "großen"Kindern, jedoch im Normalbereich (± 2 s).

Ein Schaubild soll verdeutlichen, daß auch alle Frühgeburten (ab der 28.SSW) nicht stark von den entsprechenden Durchschnittsgewichten abweichen.

Die Körpergewichte bei durchschnittlicher intrauteriner Entwicklung wurden aus G. MARTIUS (24) "Gynäkologie und Geburtshilfe" entnommen und von mir grafisch dargestellt.

Die errechneten Werte stellen das arithmetische Mittel aller in der betreffenden SSW geborenen Kinder dar, deren Mütter im Rahmen der Versuchsreihe tocolytisch behandelt worden waren.

Die in den beiden Kurven dargestellten Werte beziehen sich nicht auf Behutungsgeburten und nicht auf Kinder mit Mißbildungen und fetaler Dystrophie.

Tabelle 11

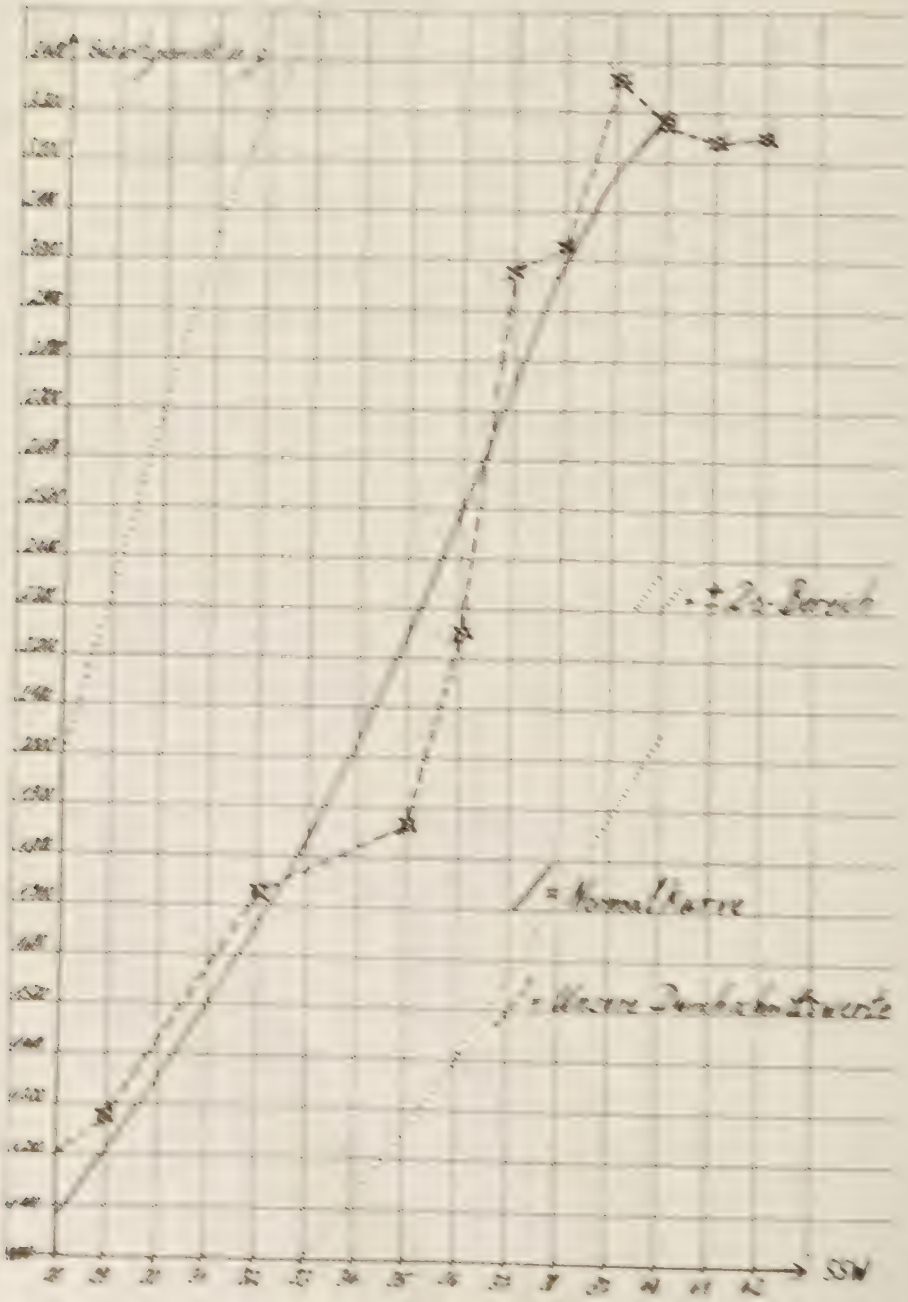
Gewicht der Kinder, die ab der 38. SW geboren wurden.

Anzahl der Kinder	Vasoplex ^R 20	Dilatol ^R 22 *	Partusteten ^R 20 **	Gesamt 68
0 - 1000 g				
1001 - 2000 g				
2001 - 2500 g	1		1	2
2501 - 3000 g	6	5	9	20
3001 - 3500 g	5	11	12	28
3501 - 4000 g	8	5	3	16
4001 - 4500 g		1		1
über 4500 g			1	1

1 Kind in der Mutter geboren, keine Gewichtsaufgaben vorhanden.

** 1 x Zwillinge

Durchschnittliche Geburtsgewichte der Kinder von tokiolytisch behandelten Schwangeren in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsdauer.



D I S K U S S I O N

- 1.) Übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Mehrzahl der vorausgegangenen Untersuchungen anderer Autoren (vgl. u.a. HÜTER, BILLET und WILHELM) ergab sich auch bei unseren Untersuchungen, daß die Chancen einer effektiven Wehenhemmung, d.h. einer Partus-Verzögerung mit der Weite des Muttermundes sinken.

HÜTER et.al.(15) halten deshalb bereits bei einer Muttermundweite von 4 cm und mehr eine Wehenhemmung für sinnlos.

Ebenso wie KOEPCKE (21) sind wir aufgrund unserer Ergebnisse der Meinung, daß neben der medikamentösen Prophylaxe die Effizienz des zervikalen Verschlussmechanismus durch eine zusätzliche Zervixzerlege noch zu verbessern ist.

- 2.) In keinem der beiden Fälle von vorzeitigem Blasensprung konnten die Geburtsbestrebungen wesentlich verzögert werden, es kam zur Ausstoßung des Fetus. Ob daher der Beginn einer Therapie unter diesen Umständen sinnvoll ist, erscheint um so mehr in Frage gestellt, da bei gesprungener Blase eine erhöhte, unter Umständen sogar vitale Gefährdung der Mutter durch die Gefahr aufsteigender Infektion besteht.

FÜR WIEBST (39) ist der Blasensprung in Zukunft der entscheidende limitierende Faktor für die Vermeidung von Frühgeburten.

MULLER (14) hält in Übereinstimmung hierzu den vorzeitigen Blasensprung für eine Kontraindikation der Beta-Stimulatoren-Therapie.

KLÖCK, CHANTHAINE und RUPPIN et.al. (20, 30) hingegen sehen gerade beim vorzeitigen Blasensprung eine große Chance der Beta-Stimulatoren-Therapie, um damit unter

antibiotischer Prophylaxe die Geburt für 3 bis 4 Tage aufzuhalten und während dieser intrauterinen Verweildauer eine Behandlung der fetalen Lungenreife durchzuführen. Dieses therapeutische Vorgehen hält jedoch KLÖCK erst ab der 30. Schwangerschaftswoche bzw. ab einem Geburtsgewicht von 1000 g für chancenreich - er gibt dabei eine Erfolgsquote von 30,6 % an.

- 3.) Im Gegensatz zu MOSLER (25), HÜTER (14, 15) und SCHNELL et.al. (32), welche eine starke Überlegenheit der tokelytischen Wirksamkeit des Präperates Partusisten^R gegenüber Dilatol^R sahen und zwar den höheren Gesamteffekt, wie den Wirkungseintritt betreffend, sahen wir keinen wesentlichen Wirkungsunterschied zwischen den drei von uns verwendeten Substanzen Isoxesuprine (Vaseplex^R), Buphenin (Dilatol^R) und Feneterol (Partusisten^R)

Bei vereinzelter Unwirksamkeit eines Präperates konnte durch Umsetzen auf ein anderes Präperat bei tolerablen Nebenwirkungen eine tokelytische Wirkung erzielt werden.

Die vergleichende Angabe der Substanzen in mg, bei der die adäquate tokelytische Wirkung auftritt, erscheint uns jedoch wenig sinnvoll, vielmehr sollte man die biologische Wirksamkeit in den Vordergrund stellen.

- 4.) Auch bei den Nebenwirkungen ergab sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den drei verwendeten Präperaten.

Im Gegensatz zu WOLFF (41), MOSLER (26), JUNG (18) und HÜTER (15) verursachten alle drei Präparate in erster Linie Tachycardien über 120 Pulsschläge/min., meist bei erhöhter Dosierung.

Beim Präparat Dilatol[®] stellten wir die meisten Kreislaufstörungen im Sinne von Blutdruckabfall, vor allem des diastolischen Wertes, fest.

Auch HILKE (13) beschreibt, daß die Nebenwirkungen des Dilatol[®] "am ehesten bei sensiblen Patienten am ausgeprägtesten sind."

Beim Präparat Vasoplex[®] stand das Zittern im Vordergrund - JUNG (17, 19) stellt bei diesem Präparat u. a. noch Zittern, Angst und Palpitationen in den Vordergrund.

Vasoplex[®] stand bei der Art der unerwünschten Nebenwirkungen zwischen den beiden erwähnten Präparaten.

Je nach vegetativer Ausgangslage traten bei allen drei Präparaten - Gesamtheit - Nebenerscheinungen wie Zittern, Angst, Kopfweh und Schweißausbrüche auf. Gleiches konnten SCHULZ (33), sowie HILKE et al. (14) feststellen.

- 5.) Besonders erwähnenswert erscheint uns das Auftreten von Allergien zu sein, weil diese bei der Anwendung von Tokolytika bislang in der Literatur nicht erwähnt wurden.

Derartige, vom dermatologischen Konstellationsbereichte Allergien traten in mehreren Fällen auf und reichten vom einfachen Juckreiz bis zur schweren Quaddel- und Quaddelbildung. In 2 Fällen zwangen sie sogar zum Absetzen des Präparates.

Das Auftreten von Allergien ist deshalb von besonderem Interesse, weil sie in der Praxis voraussetzen, daß in einer Klinik mindestens zwei verschiedene Tokolytika vorrätig sein müssen, da man das Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen bei einem bestimmten Präparat nicht voraussagen kann.

Z U S A M M E N F A S S U N G

In dem Zeitraum vom 1. Oktober 1973 bis zum 30. Oktober 1974 wurden auf der Konservativen Station der I. UFK bei insgesamt 116 Patientinnen drei verschiedene Betamimetica alternierend als Tokolytika eingesetzt.

Zweck der Untersuchungen war, die Wirksamkeit der drei verwendeten Präparate Vasoplex^R, Dilatol^R und Partusisten^R miteinander zu vergleichen und dazu die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen in Korrelation zu setzen.

Zusammenfassend läßt sich sagen:

Wesentliche Unterschiede in der Wirksamkeit der drei Präparate ergaben sich nicht; die Chancen einer erfolgreichen Tokolyse d.h. einer längerdauernden Partus-Verzögerung sinken mit der Weite des Muttermundes.

Bei Unverträglichkeit und/oder Unwirksamkeit kann man durch Umsetzen auf ein anderes Tokolytikum Wehenhemmung erreichen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. AHLQUIST R.P. A study of the adrenotropic receptors
Amer. J. Physiol. 153 (1948) 586
2. BAUMGARTEN K. Librium und Valium in der Schwangerschaft
und unter der Geburt.
Wien. Klin. Wschr. 75 (1963) 263
3. BAUMGARTEN K. Indikationen und Kontraindikationen
zur Anwendung von betamimetischen
Substanzen in der Geburtshilfe
In: Perinatale Medizin, Band V, G. Thieme
Verlag (1974)
4. BAUMGARTEN K. Kriterien bei der Behandlung der
drohenden Frühgeburt mit Betamimetika
Int. Symp. Tokolyse Aktuell, Budapest 9.
- 10.5.1976
5. BAUMGARTEN K. Tokolyseindex
W. GRUBER In: Perinatale Medizin, Band V, G. Thieme
Verlag (1974)
6. BRUSIS E. " Erfahrungen mit der Tokolyse in der
I. UFK München " - Vierter Fort-
bildungskurs für Gynäkologie und
Geburtshilfe der bayerischen Landes-
ärztekammer, 1973
7. CALDEYRO-BARCIA R. Symposium on utero-inhibitory drugs and
their effects on the mother, the fetus
and the new born.
Punta del Este, Uruguay 22. -25. März 1970
Gynäk. Rdsch. 9: 19 - 27 (1970)
8. ESKES T.K.A.B. Die klinische Anwendung von Betamimetika
In: Perinatale Medizin, Band V, G. Thieme
Verlag (1974)

9. FLECKENSTEIN A. Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern
H.J.DÖRING und verwandten Substanzen auf Erregung,
KAMMERMEIER Kontraktion und Energiestoffwechsel der
Myokardfaser.
Klin. Wschr. 46 (1968) 343
10. GRÜN G. " Hemmung der Motilität isolierter Uterus-
A. FLECKENSTEIN u. streifen aus gravidem und nicht gravidem
K.Y.BYON menschlichen Myometrium durch Ca-Anta-
gonisten und Sympatomimetika ".
Arzneim.-Forsch. (Drug-Res.) Jahrg. 21,
Nr. 10 (1971)
11. FLECKENSTEIN S. Hemmung der Uterus-Kontraktilität durch
G. GRÜN Ca-antagonistische Inhibitoren der elektri-
K.Y. BYON mechanischen Koppelung.
Int. Symposium Bad Aachen, Juni 1970
G. Thieme Verlag, Stuttgart
12. FUCHS F. Treatment of threatened presature
labour with alkohol
J. Obs. et. Gynaec. Brit. Cwth 7 2:
1965 1011
13. HECKEROTH V. Ergebnisse der Behandlung der drohenden
D. NEUBÜSER, Früh- und Fehlgeburten mit Dilatol
H.J. SCHWARZ In: Perinatale Medizin, Ban III,
G. Thieme Verlag (1972)
14. HÜTER J. Medikamentöse Wehenhemmung
Ein schriftliches Symposium Geburtshilfe
und Frauenheilkunde 34 (1974) 689 - 698
15. HÜTER J. Wehenhemmung mit welchen Beta-Mimeticum
CH. RIPPERT (Berotec^R, Ritodrine^R. Dilatol^R ?)
C. MEYER Geburtsh. u. Frauenheilk. 32 (1972) 97-100
16. HÜTER J. Beta Adrenergica bei der Wehenhemmung
G. LAMMERS Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 2482 - 2483

17. JUNG H. (Hrsg,) Methoden der pharmakologischen Geburts-
erleichterung und Uterus-Relaxation .
Int. Symp. Bad Aachen, Juni 1970
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1972)
18. JUNG H. Zur Wirkung alpha- und beta-adrenergischer
P. ABRAMOWSKI Substanzen am menschlichen Uterus und
F.K. KLÖCK Nebenwirkungen auf Mutter und Kind.
W. SCHWENZEL Int. Symposium, Bad Aachen, Juni 1970
G- Thieme Verlag, Stuttgart
19. JUNG H. Betamimetica-Struktur, Dosierung,
Stoffwechsel und Wirkungsmechanismus
In: Perinatale Medizin, Band V, G.Thieme
Verlag, Stuttgart (1974)
20. KLÖCK F.K. Möglichkeiten der Behandlung einer
H. CHANTRAINE drohenden Frühgeburt
Gynäkologie 8, 206 - 214 (1975)
21. KÖPCKE E. Die Beeinflussbarkeit der Frühgeburten-
G. SEIDENSCHUR rate durch Wehenhemmer.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 34 (1974)
257 - 261
22. KUSCHINSKY G. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
H. LÜLLMANN G. Thieme Verlag, Stuttgart (1974)
23. MAISS CH. Über die tokolytische Wirksamkeit der
C. LEGERLOTZ betaadrenergen Substanz Th 1165 a
Therapiewoche 22, 21, 1797 (1972)
24. MARTIUS G. Lehrbuch der Geburtshilfe
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1977)
25. MOSLER K.H. Symptomatische Therapie der drohenden
Frühgeburt
In: Perinatale Medizin, Band II
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1972)

26. MOSLER K.H. Medikamentöse Therapie der drohenden
Frühgeburt
In: Perinatale Medizin, Band II
G. Thieme Verlag (1973)
27. MOSLER K.H. Praktische Fragen der Tokolyse in der
Schwangerschaft
In: Perinatale Medizin, Band V, G. Thieme
Verlag (1974)
28. MOSLER K.H. Neuere Möglichkeiten einer tokolytischen
H.G. ROSENBOOM Behandlung in der Geburtshilfe
Z. Geburtsh. Perinat. 176 (1972) 85 - 96
29. NEUMANN H. Behandlung der drohenden Früh- und Fehl-
P. HENGST geburt mit Dilatol
Zbl. Gynäk. 93 (1971) 849 - 859
30. RUPPIN E. Wie sinnvoll ist die tokolytische
F. EBERHARD Therapie des Abortus imminens ?
H.H. C. HELIUS In: Perinatale Medizin, Band VI
P. SCHROEDER G. Thieme Verlag (1975)
31. SCHMITT G. Das kindliche Körpergewicht nach Langzeit-
behandlung mit Buphenin-HCl während der
Schwangerschaft
Geburtshilfe und Frauenheilk. 33 (1973)
510 - 512
32. SCHNELL J.D. Tokolytische Vergleichsuntersuchungen der
C. RÜTHER Substanzen Th 1165 a, Dilatol und TV 399
H. STOCKHAUSEN In: Proceedings of the international
symposium on the treatment of foetal ri
Baden / Austria / May 1972
33. SCHULZ G. Tokolyse mit einem neuen Sympathikomimetiku
A. FAERI Dr. med. Journal 23.JG. (1972) Heft 7

34. SCHWALM H. Zur Frage der Progesteronbehandlung
K.H. MOSLER bei vorzeitiger Wehentätigkeit
Zbl. Gynäk. 87 (1965) 596
35. SEIDL A. Auswirkungen der Ritodrine-Behandlung
K. BAUMGARTEN auf das Kindesgewicht
R. EISNER In: Proceedings of the international
H. FRÖHLICH symposium on the treatment of
W. GRUBER foetal risks
G. URBAN Baden / Austria / May 1972
36. UNBEHAUN V. Aspekte der Therapie drohender Früh-
A. CONRADT geburten
E. MEISWINKEL Med. Welt 23 (1972) 1920 - 1922
37. WEIDINGER H. Modellvorstellung zur Wirkung beta-
W. WIEST mimetischer Substanzen
Zschr. Geburtsh. Perinat. 177 (1973)
223 - 232
38. WEIDINGER H. Blutglukose und immunoreaktives Insulin
D. MOHR unter dem Einfluß von Th 1165 a und
Isoptin bei Schwangeren mit und ohne
tokolytische Therapie.
Z. Geburtsh. Perinat. 177 (1973)
244 - 251
39. WIEST W. Stellenwert der Tokolyse bei der
H. WEIDINGER Lösung des Frühgeburtenproblems.
In: Perinatale Medizin, Band VI
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1975)
40. WOLFF C.H. Therapeutische Maßnahmen zur Senkung der
Frühgeburtenhäufigkeit
Dt. Ärzteblatt, 67 (1970) 2471 - 2476
41. WOLFF C.H. Synopsis der klinischen Erfahrungen mit
Dilatol als Tokolytikum
In: Perinatale Medizin, Band II
G. Thieme Verlag (1972)

LEBENS LAUF

Am 1. Februar 1945 wurde ich als zweites Kind des Steuersekretärs Ludwig Zureck und seiner Ehefrau Dorothea, geb. Kluger, in Bad Warmbrunn im Riesengebirge geboren.

Nach Beendigung des zweiten Weltkrieges kamen wir nach Wangen im Allgäu. Dort besuchte ich ab 1951 die Volksschule und wechselte 1955 in das Gymnasium über, wo ich im Februar 1964 das Abitur ablegte.

Im Sommersemester 1964 begann ich an der Freien Universität Berlin das Studium der Tiermedizin. Nach Studien in Berlin, München und Wien beendete ich im Winter 1969 meine tierärztlichen Studien mit dem Staatsexamen in München. Im Frühjahr 1970 promovierte ich auf dem Gebiet der Haustiergenetik zum Dr.med.vet.

Nach einer zweijährigen Assistentenzeit an der Medizinischen Tierklinik der Universität München begann ich im Sommersemester 1972 das Studium der Medizin an der Universität in München.

Nach bestandenenem Physikum im Sommersemester 1973 und nach 6 Klinischen Semestern bestand ich am 21. Februar 1977 mein Medizinisches Staatsexamen.

Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent am Städtischen Krankenhaus in Bobingen.

